

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Akut behandling af allergisk rhinokonjunktivitis

Af Hans-Jørgen Malling¹ & Kirsten Skamstrup Hansen^{1, 2}

Allergisk rhinokonjunktivitis eller høfeber er en hyppig lidelse, som især rammer større børn og yngre voksne. Sygdommen inddeles efter sværhedsgrad i mild, moderat og svær, og forløbet inddeles i intermitterende og persisterende. For danske forhold med en veldefineret pollensæson er det ofte mere rationelt at tale om »sæsonel«- og »helårs«-høfeber. Denne oversigt omhandler alene den farmakologiske behandling af høfeber og fokus er på den akutte behandling. På trods af alle anbefalinger om opstart af forebyggende farmakoterapi på forkant af pollensæsonen, må man – specielt med den involverede aldersgruppe – forvente, at en del patienter først overvejer symptombehandling, når symptomerne bliver tilstrækkelig generende.

Sundhedsstyrelsen har i 2015 udgivet en national klinisk retningslinje for behandling af høfeber (allergisk rinokonjunktivitis) (NKR). Anbefalingerne fra denne (Tabel 1) samt internationale guidelines (ARIA) udgør basis for evidensen for nærværende anbefalinger.

Alment om farmakologisk behandling af allergisk rhinokonjunktivitis

Generelt er der enighed om, at *milde og intermitterende symptomer* bedst behandles med non-sederende peroralt antihistamin. Blandt de nyere ikke-sederende antihistaminer kan kliniske studier påvise marginale forskelle i graden af klinisk effekt, effekt på livskvalitet og tid fra indtagelse til påbegyndt virkning. I praksis må man ofte konstatere, at der kan være betydelige individuelle forskelle i effekt (og bivirkninger) patienter imellem. Det bedste råd i den sammenhæng er derfor være at opfordre patienterne til at afprøve forskellige antihistaminer. Ved primært øjensymptomer eller utilstrækkelig effekt af perorale antihistaminer på konjunktivitisymptomerne, kan der enten anvendes eller suppleres med antihistaminøjendråber. En fordel ved antihistamin er muligheden for anvendelse som behovsmedicin.

Leukotrienreceptorantagonister er markedsført som rationel høfeberbehandling, da disse samtidig har en effekt på astmasymptomer. Sammenlignende (meta-)analyser over den relative kliniske effekt viser, at antihistaminer har en placebokorrigeret effekt som er (marginalt) bedre end leukotrienreceptorantagonister. En analyse fra 2010 viste over en to ugers

Tabel 1. Anbefalinger fra NKR om høfeber i kort form

- Anvend nasalsteroid frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med persisterende allergisk rhinitis.
- Overvej at give øjendråber med antihistamin frem for peroral antihistamin til behandling af patienter med øjensymptomer ved allergisk rhinokonjunktivitis.
- Overvej at give peroral non-sederende antihistamin frem for leukotrienreceptorantagonister til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis.
- Anvend kun intramuskulær glukokortikoid til behandling af patienter med allergisk rhinokonjunktivitis udløst af pollen, efter nøje overvejelse når der ikke opnås tilstrækkelig symptomlindring på kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, da der ikke er evidens for, at virkningen er bedre end ved kombinationsbehandling med antihistamin og nasalsteroid, og fordi der er potentielle skadevirkninger.
- Overvej at give glukokortikoid peroralt frem for intramuskulært til behandling af patienter med svær allergisk rhinokonjunktivitis, hvis der er behov for behandling med systemisk glukokortikoid.

¹ Allergiklinikken, Gentofte Hospital

² Børne- & Ungeafdelingen, Herlev Hospital

periode en gennemsnitlig placebokorrigeret reduktion af næsesymptomer fra baseline på 2% for leukotrienreceptorantagonister og 7,5% for peroral antihistamin. Kun perorale antihistaminer medførte således en statistisk signifikant reduktion i sygdoms sværhedsgrad i forhold til placebo. Perorale leukotrienreceptorantagonister er således – klinisk effekt taget i betragtning – ikke førstevalgspræparat. Kombination med fast antihistamin og montelukast kan forsøges, men evidensen uafklaret.

Intranasale steroider anbefales oftest til mere *vedvarende allergisk rhinitissymptomer* og skal tages i fast daglig dosering for at opnå det maksimale udbytte. I ovennævnte metaanalyse havde nasalsteroid en effekt på næsesymptomer på næsten 41% (placebokorrigeret effekt på godt 25%) og var statistisk signifikant bedre end både perorale antihistaminer og leukotrienreceptorantagonister. Nasalsteroid er således den mest effektive behandling.

Hvad stiller den praktiserende læge op med en patient, som i pollensæsonen møder op i konsultationen med akutte høfebersymptomer?

Det vil hyppigt dreje sig om en yngre patient, som måske allerede har afprøvet antihistaminer og øjendråber, og som så måske er startet på intranasal steroidbehandling, som imidlertid ikke har haft den ønskede effekt.

Ved svær akut høfeber vil næseslimhinden være ødematøs og sammen med rigelige sekretmængder kan nasalstenosen være så udtalt, at det aktive lægemiddel aldrig kommer i nærheden af næseslimhinden og derfor ikke har nogen effekt. For at den forebyggende nasalsteroid skal kunne virke, skal der være mulighed for deponering af nasalsteroiden på slimhinden. Dette kræver en effektiv antiinflammatorisk behandling. I sådanne situationer kan det være fristende at gribe til sprøjten med depotsteroid. Set fra et rationelt farmakoterapeutisk synspunkt er det imidlertid sjældent

den optimale behandling. Det er effektivt – ingen tvivl om det – og i den akutte situation, er der behov for en effektiv behandling af den akutte inflammation, så den mere skånsomme (og korrekte) behandling med nasalsteroid kan initieres. Igen kan det være fristende med et skud depotsteroid, som måske kan holde patienten symptomfri resten af sæsonen. Men pollensæsoner er uberegnelige i relation til pollenmængde og varighed. På den baggrund er det ikke rationel farmakoterapi at injicere et lægemiddel med en virkningsvarighed på 4-6 uger. Peroral steroidbehandling har samme effekt i den akutte situation samt fordelene, at den giver mulighed for at styre behandlingen – både i relation til mindst klinisk effektive dosis og i relation til at kunne stoppe behandlingen enten ved ophørt behov for fortsat behandling eller ved fremkomst af helbredstilstande, som kontraindicerer fortsat behandling.

Ved akutte høfebersymptomer vil en daglig dosis prednisolon på 25 mg i tre dage (uden nedtrapning) eliminere nasalstenosen (og de andre høfebersymptomer) i løbet af få dage. Dermed skabes mulighed for, at lokalbehandling med intranasal steroid og evt. antihistaminøjendråber kan udgøre den videre behandling. Peroral steroid kan om nødvendigt styres både i dosis og i behandlingsvarighed. Dette er en oplagt fordel med hensyn til at undgå potentielle bivirkninger.

En nyligt publiceret oversigtsartikel viste, at én steroidinjektion givet i pollensæsonen i tre konsekutive år medførte en relativ risiko for udvikling af diabetes over de næste to år på 1,5 (95% konfidens-interval (CI): 1,3-1,8; $p < 0,001$) og en relativ risiko for osteoporose på 1,2 (95% CI: 1,0-1,5; $p = 0,023$) sammenlignet med en ikkesteroidbehandlet kontrolgruppe behandlet med allergen immunterapi. Undersøgelsen viste ingen overhyppighed af infektioner eller seneruptur. Man kan argumentere, at disse relative risici er små, men sammenholdt med andre mere kasuistiske rapporter

om steroidassocieret vævsnekrose, hudatrofi, nedsat cortisolniveau og suppression af hypothalamus-hypofyse-binyreaksen og for børn nedsat korttidsvækst, forekommer det rationelt ikke at udsætte børn og yngre allergikere for systemisk steroidbehandling i højere doser og længere end absolut nødvendigt. Dette selv om en tidligere dansk undersøgelse konkluderer, at injicerbare kortikosteroider til behandling af høfeber er almindeligt brugt og effektivt, og at bivirkninger er yderst sjældne. Depotsteroider bør således alene benyttes, når anden konventionel behandling ikke er tilstrækkelig til at kontrollere symptomerne. Dette er helt i tråd med internationale guidelines, som konkluderer, at selv enkeltstående injektioner af kortikosteroider frarådes, og at gentagne administrationer af parenterale kortikosteroider er kontraindiceret på grund af kortikosteroidernes langtidsbivirkninger.

Depotsteroid har ingen plads i behandlingen af børn og unge i vækst, hvorimod en kort kur på 2-3 dage med prednisolon maks. 1 mg pr. kg undtagelsesvist kan overvejes ved svære allergisymptomer. Ofte er 10-15 mg pr. dag tilstrækkeligt for at kure symptomerne. Mindre børn med symptomer, hvor der vurderes at være behov for systemisk steroid, bør henvises subakut til lokal børneafdeling/praktiserende pædiater.

Konklusion

Primum non nocere er et alment accepteret begreb inden for lægevidenskaben. En medicinsk behandling bør om muligt være styrbar i relation til dosis og behandlingsvarighed. Injektion af depotsteroid lever ikke op til disse krav. Hvis patienten udvikler bivirkninger, eller der er kontraindikation for behandlingen, kan injiceret steroid ikke fjernes. Uanset hvor sjældne bivirkninger måtte være, er de potentielle risici et argument for en alternativ administrationsform. Et enkelt skud depotsteroid er nemt for patienten, men alle fordelene ved de-

potsteroid (bortset fra komplians) kan opnåes med peroralt doseret steroid i få dage.

Korrespondance

Korresponderende forfatter: Hans Jørgen Malling, Hans-Joergen.Malling@regionh.dk

Behandling af allergi hos gravide

Af Birgitte Klindt Poulsen¹ og Marlene Øhrberg Krag²

Generelt foretrækkes om muligt lokalbehandling af allergi hos gravide. Lokalbehandlingen kan omfatte nasalsteroid og øjendråber eller næsespray med antihistamin. Herudover kan systemisk behandling i sjældne tilfælde komme på tale, hvis allergisymptomerne er særligt udtalte, og effekten af lokalbehandling er utilstrækkelig.

Antihistaminøjendråber

Der findes seks markedsførte øjendråber med antihistamin i Danmark (Tabel 1). Der er begrænset erfaring med anvendelse under graviditet, hvorfor der generelt skal udvises forsigtighed ved brug. Alle kan dog om nødvendigt anvendes under graviditeten, da den systemiske absorption er begrænset.

Antihistamin næsespray

Generelt er der begrænset erfaring med anvendelse af antihistamin næsespray hos gravide. Lægemiddelstofferne azelastin og levocabastin, der begge er H₁-receptorantagonister, bør derfor anvendes med forsigtighed hos gravide. Levocabastin har dog i et studie med 670 kvinder i 1. trimester ikke vist overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning.

Tabel 1. Lægemidler til behandling af gravide med allergisymptomer

Lægemiddel	Anvendelse under graviditet
Antihistaminøjendråber	
Antistina®-privin® (antazolin, naphazolin)	
Allergodil® (azelastin)	
Emadine® (emedastin)	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Zaditen® (ketotifen)	
Benaliv® (levocabastin)	
Opatanol® (olopatadin)	
Antihistamin næsespray	
Azelastin	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Levocabastin	
Non-sederende antihistamin, systemisk	
Cetirizin	
Loratadin	
Fexofenadin	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Desloratidin	
Levocetirizin	
Cromoner	
Natriumcromoglicat	Kan anvendes
Nasalsteroid	
Rhinocort® (budesonid)	Kan anvendes Epidemiologiske undersøgelser og postmarketingdata angiver ingen øget risiko for medfødte misdannelser som følge af intranasal budesonid tidligt i graviditeten.
Beconase	
Avamys® (fluticasonfuroat)	
Flixonase® (fluticasonpropionat)	Kan anvendes dog med forsigtighed grundet begrænset viden
Nasonex® (mometasonfuroat)	
Nasacort® (triamcinolonacetamid)	
Peroralt steroid	
Prednisolon	Kan anvendes med forsigtighed, hvis anden behandling er fundet utilstrækkelig. Passerer placenta i mindre grad end andre glukokortikoider
Betamethason	
Dexamethason	Kan anvendes med forsigtighed, hvis prednisolon ikke kan anvendes

¹⁾ Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

²⁾ IRF

Systemisk antihistamin

De non-sederende antihistaminer anses som sikre at anvende under graviditeten (Tabel 1).

De sederende antihistaminer bør ikke anvendes de sidste to uger før terminen, da der er risiko for sedation og abstinenssymptomer hos den nyfødte.

Cromoner

Natriumcromoglicat virker mastcellerestabiliserende og kan anvendes under graviditet.

Nasalsteroid

Der findes seks markedsførte lægemidler med nasalsteroid i Danmark (Tabel 1).

Præparaterne kan alle anvendes under graviditet, da den systemiske absorption fra nasalt administreret steroid er lav.

Peroral steroidbehandling

Lokalbehandling af allergisymptomer fra øjne og næse er generelt førstevalg. Findes der dog indikation for peroral steroidbehandling, anbefales behandling i lavest mulige dosis og kortest mulig tid.

Prednisolon passerer placenta i mindre grad end andre glukokortikoider såsom dexamethason og betamethason. Der er data på et stort antal 1. trimester-gravide, som er blevet eksponeret for prednisolon, og der er generelt enighed om, at brugen under graviditet er forholdsvis sikker. Der er en lille, dosisafhængig øget risiko for læbe-gane-spalte, nedsat fødselsvægt og præterm fødsel.

Erratum

I sidste måneds artikel om seksuelt overførte infektioner var der tekstudfald i tabel 1 under udredning af både symptomatisk og asymptomatiske homo- og biseksuelle mænd. Her skulle der have stået, at der altid skal podes fra fauces, rektalt og urethalt - se artiklen på IRF's hjemmeside.

IRF skifter navn og får ny hjemmeside

Af Marlene Øhrberg Krag

I juni skifter *Institut for Rationel Farmakoterapi* navn til *Indsatser for Rationel Farmakoterapi*, i daglig tale fortsat IRF. Det nye navn afspejler kernen i vores arbejde, som er indsatser omkring fremme af rationel anvendelse af lægemidler. Samtidig bliver IRF's hjemmeside en del af Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Indholdet fra www.irf.dk vil fortsat være det samme og findes under fanen *Rationel*

Farmakoterapi på Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.sst.dk men kan også tilgås direkte via www.irf.dk.

I forbindelse med oprettelse af den nye hjemmeside har vi opdateret og sorteret i materialet fra vores gamle hjemmeside. Hvis du savner noget materiale fra vores tidligere hjemmeside, kan du skrive til os på irf@sst.dk.

Xultophy® (insulin degludec og liraglutid)

GLP1-analog og insulin kombineret i samme pen: et stik mindre men dyr og med fastlåst doseringsforhold.

Xultophy (insulin degludec og liraglutid) er et kombinationsprodukt til behandling af type 2-diabetes bestående af insulin degludec og en GLP-1-recepteranalog. Lægemidlet administreres ved injektion én gang dagligt. Dosering sker med en forudfyldt injektionspen i et fast dosisforhold mellem insulin degludec og liraglutid, hvilket giver mindre fleksibel doseringsmulighed.

Det er IRF's samlede vurdering, at Xultophy kan overvejes hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol i eksisterende behandling med liraglutid eller langtidsvirkende insulin op til 50 IE dagligt, som har et stærkt ønske om behandling med liraglutid samt at undgå én yderligere injektion dagligt. Xultophy er, ligesom øvrige lægemidler, der indeholder GLP-1-recepteranalog, imidlertid en dyr behandling, og det fastlåste doseringsforhold vanskeliggør enkeltvis optimering af dosis af insulin hhv. liraglutid, hvilket kan være relevant for visse patienter. *Læs hele anmeldelsen på www.irf.dk*

Epiduo® (adapalen/benzoylperoxid) 0,3%/2,5%

Relevant topikalt middel til svær akne – dog uden overbevisende mereffekt i forhold til lavere styrke.

Epiduo-gel er blevet markedsført i en ny styrke, som er godkendt til behandling af acne vulgaris ved samtidig forekomst af komedoner, flere papler og pustler. Epiduo indeholder en kombination af lægemiddelstofferne adapalen 3 mg/g (0,3%) og benzoylperoxid 25 mg/g (2,5%) (A/BPO).

Ved sammenligning af de to styrker er det IRF's samlede vurdering, at genvinsten ved 0,3% A/BPO i forhold til behandling med 0,1% A/BPO ikke er overbevisende. 0,3% A/BPO kan dog afprøves før systemisk behandling til patienter, som har svær akne og ikke har haft tilstrækkelig effekt af anden lokalbehandling. Overordnet set er det en fordel, at Epiduo ikke indeholder antibiotika, da brug af antibiotika i behandlingen af akne bør reduceres for at minimere risiko for udvikling af resistens.